

症例報告

新生児期の反復性遅発型 GBS 菌血症の原因として 経母乳感染が示唆された 1 例

吉田 未 識¹⁾ 阿部 克 昭¹⁾ 竹内 典 子²⁾ 石和田 稔 彦²⁾

要旨 症例は新生児期に 2 度の遅発型 B 群溶連菌 (*Streptococcus agalactiae*, Group B *Streptococcus*; GBS) 菌血症を発症した女児。免疫学的素因のない正期産児であった。母体の産前 GBS スクリーニングは陰性で、乳腺炎症状もなかったが、経過より経母乳感染が否定できないと考え、母乳培養を行った。児血液および母乳より発育した GBS の解析を行ったところ、血清型および MLST (multi locus sequence typing) による遺伝子型が完全に一致した。経母乳感染の場合、通常の遅発型感染症よりも再発が多いことが知られているが、加えて本症例の血清型は III 型、遺伝子型は ST17 で、ともに高い再発率や侵襲性との関与が指摘されている血清型、遺伝子型であったことから、それも感染を繰り返した一因となったと考えている。

本症例では、母乳栄養の中止と菌血症として通常の抗菌薬投与を行い、後遺症なく治癒し、再発もなく経過しているが、母体への抗菌薬投与を含めた発症時対応の標準化や、感染予防としての母体向けワクチンの導入など、今後の課題は多く、類似症例の蓄積が必須である。

はじめに

B 群溶連菌 (*Streptococcus agalactiae*, Group B *Streptococcus*; GBS) は、新生児期から乳児期早期における侵襲性感染症の主要な原因菌である。乳児の GBS 感染症は発症時期により早発型 (日齢 6 までの発症)、遅発型 (日齢 7 から 89 までの発症)、超遅発型 (日齢 90 以降の発症) に分類される。早発型は経産道感染が主であり、母子感染予防のガイドラインに基づく分娩時予防的抗菌薬投与 (intrapartum antibiotic prophylaxis; IAP) 導入後は発症率減少がみられている一方、遅発型に関しては発症率の目立った減少はない。

近年、遅発型感染症 (late onset infection; LOI)

の感染経路の一つとして経母乳感染が注目されている。経母乳感染の場合、通常の LOI と比較して再発が多いことも知られているため、経母乳感染に特化した対応が必要と考えられるが、現時点ではコンセンサスが得られていない。

本症例では、新生児期に遅発型 GBS 感染症を繰り返したことから経母乳感染を疑い、乳腺炎症状は認めなかったが、母乳培養から GBS が分離された。児の血液と母乳から分離された GBS について、血清型解析と MLST (multi locus sequence typing) を用いた遺伝子型解析を行ったので報告する。

I. 症 例

症例：日齢 24、女児

Key words：遅発型 B 群溶連菌感染症、再発、経母乳感染、multi locus sequence typing

1) 千葉市立海浜病院小児科 2) 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

連絡先：吉田未識 〒272-0103 市川市本行徳 5525-2 行徳総合病院小児科

表 1 母乳培養結果

薬剤名	初回入院時血液		2回目入院時血液		母乳	
	濃度	結果	濃度	結果	濃度	結果
PCG	0.06	S	0.06	S	≤0.03	S
ABPC	0.12		≤0.06		0.12	
CEZ	≤0.12		≤0.12		≤0.12	
CDTR-PI	≤0.03		≤0.03		≤0.03	
CTRX	≤0.12	S	≤0.12	S	≤0.12	S
FRPM	≤0.03		≤0.03		0.06	
PAPM/BP	≤0.06		≤0.06		≤0.06	
AZM	≥16	R	≥16	R	≥16	R
VCM	≤0.5	S	≤0.5	S	≤0.5	S
TEIC	≤0.25		≤0.25		≤0.25	
TFLX	0.25		0.12		0.25	
菌株分析						
血清型	ND		III型		III型	
MLST	ND		ST17		ST17	

主訴：発熱，哺乳不良

出生歴：在胎 41 週 4 日，出生体重 3,026g，正常経膈分娩で出生

既往歴：日齢 9～21 に GBS 菌血症で当科入院歴あり

栄養：母乳主体の混合栄養

家族歴：特記事項なし。同胞なし。免疫不全の家族歴なし。スクリーニングで母体感染症の指摘なし。

Sick contact：なし

現病歴：日齢 9 より新生児発熱のため当科入院。入院時の血液培養から GBS が発育したため，ampicillin (ABPC)+cefotaxime (CTX) 各 300mg/kg/日の投与を開始した。抗菌薬感受性 (表 1) および髄液培養陰性を確認後，日齢 11 に CTX 投与を中止，日齢 15 より ABPC 100mg/kg/日に減量し，計 10 日間の投与で終了とした。再発熱などないことを確認し，日齢 21 に退院となっていた。

入院当日 (日齢 24) の朝から哺乳不良，不機嫌あり。同日昼になって発熱に気づき当科受診し，新生児発熱のため入院となった。先行する気道症状や腹部症状などは認めなかった。

入院時現症：体温 38.5℃，呼吸数 36/分，心拍数 180/分，SpO₂ 99% (room air)，啼泣弱く傾眠傾向，大泉門軽度膨隆あり，心音・呼吸音：正常，腹部平坦軟，肝・腫瘤触知せず，末梢冷感あり，

網状チアノーゼなし，発疹なし

入院時検査所見 (表 2)：末梢血白血球数は 2,000/ μ L と減少，CRP は 2.57mg/dL と軽度上昇を認めた。髄液検査で細胞数増多や蛋白上昇は認めなかった。

入院後経過 (図)：重症感染症として IVIG 1,000 mg/dose (260mg/kg) を投与後，ABPC+CTX 各 300mg/kg/日の投与を開始した。入院時の血液培養 (小児用ボトル 2 セット 4 本すべて) から入院後 12 時間の時点でグラム陽性球菌が発育し，入院翌日には GBS と同定されたため，遅発型 GBS 菌血症の再発と診断した。入院 3 日目に再検した血液培養は陰性化していた。髄液培養陰性を確認後，入院 4 日目に ABPC+CTX 各 100mg/kg/日に減量し，抗菌薬感受性 (表 1) を確認した後，入院 5 日目に ABPC 100mg/kg/日に変更した。計 14 日間の抗菌薬投与終了後，退院とした。

CRP は入院 9 日目の時点で陰性化を確認できた。入院時に提出した血液培養以外の細菌培養 (髄液，尿，鼻咽腔，便) からはすべて有意菌の発育を認めなかった。

再発の原因として，前回感染時に骨髄炎や膿瘍などの感染巣を形成し，治療が不十分であった可能性や，児自身の免疫不全の可能性，経母乳感染の可能性を考慮して，加療と並行し各種検査を施行した。Ga シンチグラフィ，頭部造影 MRI で

表 2 入院時検査所見

◇血液検査				◇髄液検査			
WBC	2,000 / μ L	TP	5 g/dL	細胞数増多なし・糖低下なし			
Neut.	22 %	ALB	3.5 g/dL	◇迅速抗原検査			
Lymp.	54 %	BUN	13 mg/dL	{ 咽頭アデノウイルス { 便ロタ・ノロ・アデノウイルス { 鼻咽腔RS・ヒトメタニューモウイルス			
Hb	10.2 g/dL	Cre	0.25 mg/dL	すべて陰性			
Pit	28.6×10^4 / μ L	CRP	2.57 mg/dL	◇各種培養検査			
AST	26 IU/L	Na/K/Cl	132/4.6/101 mEq/L	血液培養：4/4本からGBS発育			
ALT	20 IU/L	PT	81 %	髄液，尿，鼻咽腔，便培養提出			
T-bil	1.9 mg/dL	APTT	34.0 s				
CK	69 IU/L	D-dimer	1.2 μ g/dL				
		IgG/A/M	609/7/24 mg/dL				

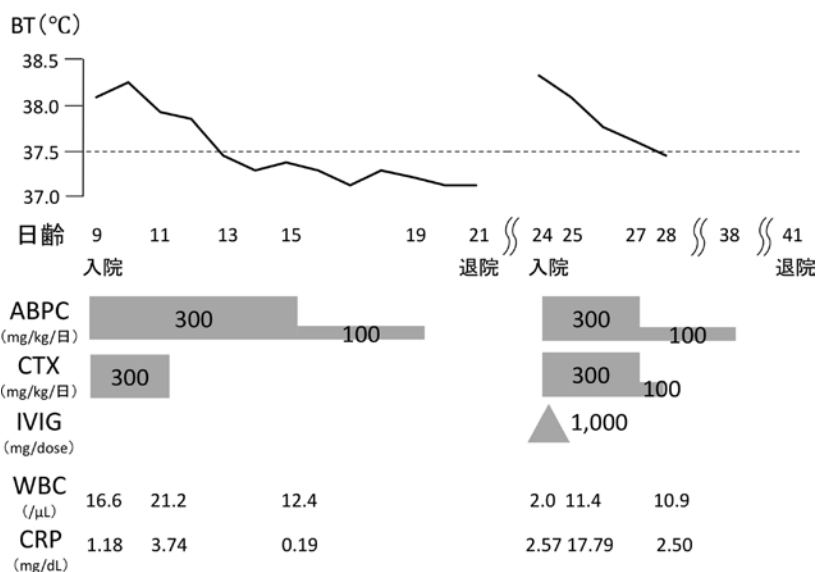


図 入院後経過

は炎症巣なく、好中球機能検査、T細胞・B細胞百分率、補体価も正常範囲であった。

母に乳腺炎の症状はなかったが、提出した母乳培養からGBSが発育したため、母と相談のうえ、入院9日目から母乳栄養中止とした。また、児の血液由来および母乳由来のGBSについて、血清型およびMLSTによる遺伝子型解析を行った。ともに血清型はⅢ型、遺伝子型は sequence type (ST) 17と完全に一致(表1)し、経母乳感染による再発と考えられた。

初回入院時のGBSについては菌株が保存されておらず、検査できなかったが、退院後も完全人

工栄養を継続し、再々発は認めていない。その後の児の発育状況も良好である。

なお、本症例の論文発表に関しては保護者の承諾を得た。

II. 考 察

本邦では2008年からIAPが導入されたが、IAPだけでは母体の保菌を根絶するには至らず¹⁾、現在も年間1,000出生に0.3~0.4人程度の児がGBSによるLOIを発症している。

LOIは水平感染だけでなく、経母乳感染による場合があることが近年知られるようになってき

た。母体のGBS保菌率が15～40%であるのに対し、母乳中にGBSを分泌しうる母体は0.8～3.5%とされており²⁾、児が経母乳感染によってLOIを発症する確率はさらに低いと考えられる一方で、LOI症例の50%で母乳の検査を行わなければ感染経路が判明しなかったという報告³⁾もあり、実際にLOIに占める経母乳感染の比率は明らかではない。いずれにせよ、経母乳感染が証明されたLOIについての報告²⁾は後述するように数えるほどしかないのが現状である。感染成立までのメカニズムについても諸説あり、母体皮膚や産道から児の口腔内に入ったGBSが、吸啜に伴い乳管内に逆行性に感染し増殖して感染源となるとする説や、母体腸管内のGBSが乳腺組織へtranslocationしており、哺乳時に児に感染するとする説など、いまだ定説はない^{4,5)}。

GBSには10種類の血清型があるが、従来、III, Ia, V型といった一部の血清型とLOIの重症化との関与が指摘されていた。Zimmermannらの経母乳感染によるLOIのまとめ²⁾では、22/30症例(73%)の血清型が母子ともにIII型であったとされている。本邦では、侵襲性LOIのうち、もっとも多い血清型はIII型で53%、MLSTによる遺伝子型解析を行ったところ、そのうち29%の遺伝子型がST17であったという報告もある⁶⁾。また、Zimmermannらの報告²⁾では、19/59症例(32%)が1回以上の再発を来しており、経母乳感染によるLOIの場合、LOI全般における再発率(0.5～3%)と比較して明らかに高率であることも示されている。侵襲性細菌感染症は、通常は抗菌薬治療をしっかり行えば治癒するため、再燃による再発は少ないと考えられるが、GBS感染症の場合に、治療完結後の再発例が一定確率で認められるのは、主に経母乳感染による再感染を反映していると思われる。本邦での報告⁷⁾でも再発性GBS感染症12症例のうち、母乳培養を施行した5/6症例で母乳中のGBSが陽性であった。これらの報告から、侵襲性や再発率は、未熟性や免疫異常に起因した易感染性などの児側の要素だけでなく⁸⁾、菌量や病原性などのGBS側の要素にも左右され、そしてそれらの要素には感染経路や血清型・遺伝子型が関与していることが強く示唆される。なお、ST17

は特異的な膜発現蛋白(HvgA)を介して、腸管粘膜などへの高い定着能、translocation能を有し、高い再発率や侵襲性に寄与するとされている遺伝子型である^{9,10)}。本症例で児血液および母乳から分離されたGBSはいずれも血清型III型、遺伝子型ST17であった。児は正期産児であり、調べた範囲内で免疫異常も指摘できなかったこと、その後の経過や児の発育状況からも児側の要素の関与は考えにくく、本症例で菌血症の再発を来したのは上記のような性質をもつGBSの経母乳感染であったためと推察される。

経母乳感染によるLOIの侵襲性、再発率の高さを踏まえ、初回LOI発症時から積極的に母乳の検査を行うか否かについて、また、再発時を含めた発症時の対応については未だ議論が続いている。経母乳感染によるLOI症例において、母体乳腺炎の合併例は24/59症例、出生前スクリーニングの陽性例は9/22症例と、いずれも半数に満たなかったとされる²⁾。本症例の場合も、母体出生前スクリーニング陰性であり、児の発症時に母体乳腺炎の合併を認めなかったことから、初回入院時より経母乳感染を疑って母乳検査を施行することはなかった。しかし、ハイリスク群である早産児の多くはスクリーニング実施以前に出生すること、乳腺炎の発症は菌量に左右されるとは限らない¹¹⁾ことを考慮すると、母体スクリーニングが陽性でないことや母体乳腺炎合併がないことは、必ずしも母乳検査をしない根拠にはなりえない。また、同まとめ²⁾では、母体に抗菌薬投与を行った症例は17/59症例で、うち除菌成功が確認できたのは8症例にとどまり(不成功3症例、投与後検査未施行6症例)、結果として母乳中止に至った症例が25/31症例(81%)と多くを占めた。本症例でも母乳中止という判断をしたが、母の心情として必ずしも容易な判断ではないことは自明であり、次子妊娠時にも母乳を避けるべきかについては結論が出ないままである。その他の治療として、児自身にRifampicinを投与したという症例も散見されたが、投与期間や投与量などの決まったレジメンはない。今後は検査適応や発症時の対応だけでなく、次子出産時の母乳の扱いなどについても議論の必要があるだろう。

本症例の Limitation として、初回感染時の GBS 菌株が保存されておらず、血清型解析などが実施できなかったため、薬剤感受性結果と臨床経過から再発を推測するにとどまった点があげられる。千葉県では小児侵襲性感染症から分離された GBS 株に関しては、全て保存するシステムになっていたが、本症例に関しては残念ながら徹底することができなかった。

最後に、母体へのワクチン接種は上記の各問題の根本的解決となる可能性がある一方、いまだ開発途上であり、早期診断とそれに拠る治療介入、再感染予防の標準化は引き続き今後の課題である。そのために、症例の蓄積と遺伝子解析に基づく感染経路の解明を進めていく必要がある。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本論文の要旨は第 49 回日本小児感染症学会総会・学術集会で報告した。

文 献

- 1) Berardi A, et al : Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. *J Pediatr* 163 : 1099-1104, 2013
- 2) Zimmermann P, et al : The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *J Infect* 74 : S34-40, 2017
- 3) Scharg SJ, et al : Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 31 : D20-26, 2013
- 4) Le Doare K, et al : Breast milk and Group B streptococcal infection: vector of transmission or vehicle for protection? . *Vaccine* 32 : 3128-3132, 2014
- 5) Jeurink PV, et al : Human milk : A source of more life than we imagine. *Benef Microbes* 4 : 17-30, 2013
- 6) Chang B, et al : Characteristics of group B Streptococcus isolated from infants with invasive infections: a population-based study in Japan. *Jpn J Infect Dis* 67 : 356-360, 2014
- 7) Matsubara K, et al : Group B streptococcal disease in infants in the first year of life : a nationwide surveillance study in Japan, 2011-2015. *Infection* 45 : 449-458, 2017
- 8) Atkins JT, et al : Recurrent group B streptococcal disease in infants : Who should receive rifampin?. *J pediatr* 132 : 537-539, 1998
- 9) Tazi A, et al : The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med* 207 : 2313-2322, 2010
- 10) Fluegge K, et al : Genetic differences between invasive and noninvasive neonatal group B streptococcal isolates. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 1027-1031, 2011
- 11) Berardi A, et al : Group B Streptococcus Late-Onset Disease : 2003-2010. *Pediatrics* 131 : e361-368, 2013

Neonatal recurrent group B streptococcal late-onset infection associated with breast milk : A case report

Misato YOSHIDA¹⁾, Katsuaki ABE¹⁾, Noriko TAKEUCHI²⁾, Naruhiko ISHIWADA²⁾

1) *Department of Pediatrics, Chiba Kaihin Municipal Hospital*

2) *Division of Infection Control and Prevention, Medical Mycology Research Center, Chiba University*

A 24-day-old girl was admitted to this hospital with recurrent group B streptococcal (GBS) late-onset infection. She was immunocompetent and born in full-term. As breast-feeding infection had been postulated as a risk for recurrence, her mother's breast milk was tested, even though there were no signs of mastitis. Serotype analysis and multi locus sequence typing (MLST) identified very similar GBS in her blood and breast milk, which were, in addition, mostly invasive and related to the highest recurrence rate of serotypes. Discontinuation of the breast feeding and appropriate antibiotics left the patient with no sequelae at the time of hospital discharge.

In order to standardize responses (including administration to mothers) at onset, and introduce maternal vaccination for preventing infection, an accumulation of cases is important.

Key words: group B streptococcal late-onset infection, recurrence, breast milk transmission, multi locus sequence typing

(受付 : 2018 年 11 月 22 日, 受理 : 2019 年 2 月 26 日)

* * *